



신생아 난청 유전자 선별검사서 변이가 확인된 소아의 청각학적 분석

김석현 · 이재민 · 류운경 · 이일우

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 이비인후과학교실

Audiological Outcomes of Children with Variants Identified on Newborn Genetic Screening for Hereditary Hearing Loss

Seok-Hyun Kim, Jae-Min Lee, Un-Kyoung Ryu, Il-Woo Lee

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Commercial genetic screening for hereditary hearing loss, targeting selected variants in a few genes, is increasingly performed in newborns. Children reported to carry a variant are referred to otolaryngology despite passing the newborn hearing screening (NHS). We analyzed their audiological outcomes. **Materials and Methods:** Thirty-two children referred between 2018 and 2026 were reviewed. Genes and variants, NHS results, otoacoustic emissions (OAE), tympanometry, auditory brainstem response (ABR), and pure-tone audiometry (PTA) were assessed, and aminoglycoside exposure was reviewed in *MT-RNR1* carriers. **Results:** Eighteen boys and 14 girls were included (median age at referral 2 months). All had passed the NHS. The genes involved were *GJB2* (n=19), *SLC26A4* (n=10), *MT-RNR1* (n=3), and *CDH23* (n=1); *GJB2* c.109G>A was most frequent (n=10), and all 27 with documented zygosity were heterozygous. Initial OAE was a pass in 21 and a non-pass in 11, of whom 8 had an abnormal or non-obtainable tympanogram; all normalized. ABR (n=16) and PTA (n=5) were normal in every child tested; no permanent hearing loss was identified in the 19 who underwent confirmatory testing (0/19); 13 were assessed by OAE alone. The 2 children with an isolated *MT-RNR1* variant, siblings followed for up to 59 months, had normal thresholds at all frequencies including 4 and 8 kHz; neither had received aminoglycosides, and parental interview confirmed deliberate avoidance. **Conclusion:** No permanent hearing loss was confirmed in this cohort. The clinical value of screening lay in identifying *MT-RNR1* carriers, in whom counseling for aminoglycoside avoidance and continued follow-up are applicable.

KEY WORDS: Neonatal screening; Genetic testing; Hearing loss, sensorineural; Hearing tests; Aminoglycosides.

서론

선천성 난청은 가장 흔한 선천성 감각장애의 하나로 신생아 1,000명당 약 1-3명에서 발생하며, 그 절반 이상은 유전적 원

인에 기인한다.^{1,2)} 조기 발견과 적기의 중재는 언어와 인지 발달에 결정적인 영향을 미치므로, 국내에서도 신생아 청각선별 검사(newborn hearing screening, NHS)가 필수검사로 시행되고 있다.³⁾

Received: August 19, 2026 / Revised: September 7, 2026 / Accepted: September 21, 2026

Corresponding author: Il-Woo Lee, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-2132, Fax: +82-55-360-2162, E-mail: entgate@gmail.com

Copyright © 2026. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

그러나 NHS는 검사 시점의 청력 상태만을 반영하기 때문에 지연발현 난청이나 약물유발성 난청을 포착하지 못한다는 한계가 지적되어 왔다.⁴⁾ 실제로 *GJB2* 변이를 가진 소아의 일부는 NHS를 통과한 뒤 난청이 확인되었고, *SLC26A4* 변이를 가진 신생아에서도 같은 경과가 보고되었다.^{4,5)} 이를 보완하기 위하여 청각선별과 유전선별을 함께 시행하는 전략이 제안되었고, 대규모 신생아 코호트에서 그 유용성이 보고되었다.⁶⁻⁸⁾

국내에서는 NHS 외에도, 보호자의 선택에 따라 주요 난청 관련 유전자의 특정 호발 변이를 표적으로 하는 유전자 선별검사가 임상 현장에 도입되어 활용되고 있다. 이 검사는 *GJB2*, *SLC26A4*, *MT-RNR1*, *CDH23*, *TMPRSS3* 등 소수의 난청 관련 유전자에 대해 사전에 정의된 특정 변이만을 표적으로 하며,⁹⁾ 변이가 보고되면 NHS를 통과하였더라도 정밀 청력평가를 위해 이비인후과를 찾게 된다. 그러나 검출되는 변이의 상당수는 상염색체 열성 유전자의 단일 이형접합이거나 침투율이 낮은 대립유전자여서 실제 난청으로 이어지지 않을 수 있다.^{10,11)} 반면 *MT-RNR1* m.1555A>G와 같이 특정 약물을 피하는 것만으로 난청을 예방할 수 있는 변이도 포함되어 있어, 검사 결과가 지니는 임상적 의미는 관여 유전자에 따라 달라진다.¹²⁾

이처럼 선별검사 결과를 어떻게 해석하고 상담할 것인지가 임상 현장의 과제로 남아 있으나, 이러한 소아의 청각학적 결과를 체계적으로 분석한 국내 보고는 드물다. 이에 본 연구에서는 유전성 난청 유전자 선별검사에서 변이가 확인되어 내원한 소아의 변이 스펙트럼과 청각학적 결과를 분석하고, 아울러 *MT-RNR1* 변이가 확인된 소아의 추적 경과를 함께 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 설계 및 대상

2018년 11월부터 2026년 6월까지 신생아기에 시행한 유전성 난청 유전자 선별검사에서 변이가 확인되어 일개 3차 의료기관 이비인후과에 내원한 소아 32명을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 양산부산대학교병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았으며(승인번호 11-2026-108), 후향적 의무기록 분석 연구의 특성상 서면 동의는 면제되었다. 모든 과정은 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)의 윤리 기준에 부합하도록 수행하였다.

유전 선별검사

보고서에 기재된 검체 종류와 검사방법, 유전자와 변이

(cDNA 및 단백질 수준), 접합성(zygosity)을 검토하였다. 대상은 국내 4개 상업 검사기관(이원의료재단, 삼광의료재단, 녹십자지놈, 지스캐닝)에서 제공하는 유전성 난청 유전자 선별검사를 받았다. 검체는 건조혈반, 말초 정맥혈 또는 제대혈에서 추출한 genomic DNA였고, 검사법은 기관에 따라 PCR-hybridization, real-time PCR(U-TOP HL Genotyping Kit, SEASUN BIOMATERIALS, Daegu, Korea), genotyping, ClinVar 기반 마이크로어레이가 사용되었다. 패널의 구성도 기관에 따라 달랐다. 세 기관은 *GJB2*, *SLC26A4*, *MT-RNR1*, *CDH23*, *TMPRSS3* 5개 유전자의 호발 변이 11개 또는 *GJB2*, *SLC26A4* 2개 유전자의 5개 변이를 표적으로 하였고, 한 기관은 *CDH23*, *GJB2*, *MYO7A*, *OTOF*, *SLC26A4* 5개 유전자에서 ClinVar에 등재된 319개 변이를 분석하였다.⁹⁾ 따라서 모든 대상에서 동일한 유전자와 변이가 검사된 것은 아니며, 특히 *MT-RNR1*은 일부 패널에 포함되지 않았다. 이러한 선별검사는 사전에 정의된 변이를 개별적으로 검출할 뿐 대립유전자의 위상(phase)을 규명하지 못하며, 검사 항목에 포함되지 않은 변이나 유전자 전체 염기서열, 두 번째 대립유전자에 대한 평가를 포함하지 않으므로 음성 결과가 난청 관련 변이의 부재를 의미하지는 않는다.

청각학적 평가

출생 시 시행한 NHS 결과를 확인하였고, 내원 후 이경검사로 외이도와 고막 상태를 평가하였다. 이음향방사(otoacoustic emissions, OAE)는 ILO292-DPEchoport(Otodynamics, Hatfield, UK)를 이용하여 일과성음 유발이음향방사(transient evoked otoacoustic emissions, TEOAEs)와 변조이음향방사(distortion product otoacoustic emission, DPOAEs)로 시행하였다. 양성 판정은 TEOAE의 경우 반응강도 5 dB SPL 이상이면서 재현성 50% 이상인 경우, DPOAE의 경우 방사음이 평균 소음강도보다 2 표준편차 또는 3 dB 이상 강한 경우로 하였다.¹³⁾ 다만 OAE 선별검사의 통과 기준은 국제적으로 통일되어 있지 않아 기관에 따라 재현율 또는 신호대잡음비를 기준으로 한다.¹⁴⁾ 초기 OAE는 양측 모두 통과인 경우를 통과로, 한쪽 귀 이상에서 refer, fail 또는 partial 반응을 보인 경우를 비통과로 분류하였다. 고막운동성계측(tympanometry)은 GSI TympStar Pro(Grason-Stadler, Eden Prairie, MN, USA)를 이용하여 A형을 정상, B형 또는 As형을 이상으로 판정하였고 밀폐 불량 등으로 측정이 완료되지 않은 경우를 측정 실패로 분류하였다. 임상적으로 필요한 경우나 보호자가 정밀 청력검사를 원했을 때 Eclipse

EP25(Interacoustics, Middelfart, Denmark)로 click 자극을 이용한 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR)을 시행하였고 양측 20 dB nHL 이하를 정상으로 정의하였다. 추적 관찰에서는 OAE를 재시행하거나 연령이 적절한 경우 GSI AudioStar Pro(Grason-Stadler, Eden Prairie, MN, USA)를 이용하여 방음실에서 헤드폰을 착용한 표준순음청력검사(pure-tone audiometry, PTA)를 시행하였다. 소아에서는 연령에 따라 적용 가능한 청각검사가 달라 표준 순음청력검사는 대개 5세 이후에 가능하므로,¹⁵⁾ 검사 협조가 가능해진 소아에 한하여 시행하였다. PTA는 125, 250, 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 8,000 Hz에서 기도역치를 측정하고 500, 1,000, 2,000, 4,000 Hz 역치를 이용하여 6분법 평균[(500 Hz + 2 × 1,000 Hz + 2 × 2,000 Hz + 4,000 Hz)/6]을 산출하였으며, 소아에서는 정도의 청력저하도 임상적 의미를 가질 수 있어 성인의 25 dB HL보다 엄격한 기준이 적용되며, 대규모 학령기 소아 인구집단 연구에서도 정상 청력을 양측 15 dB HL 이하로 정의한 바 있어,¹⁶⁾ 본 연구에서도 6분법 평균 15 dB HL 이하를 정상으로 판정하였다. 최종 청각 결과는 검사의 진단적 신뢰도에 따라 PTA, ABR, OAE의 순으로 위계를 적용하되, ABR 또는 PTA가 시행된 경우에만 정상으로 확인된 것으로 분류하고 OAE만으로 평가된 소아는 별도로 기술하였다. OAE는 청력역치를 제공하지 못하여 정도 난청이나 청각신경병증을 배제할 수 없기 때문이다.

MT-RNR1 변이 보유 소아의 추적

MT-RNR1 m.1555A>G 변이가 확인된 소아는 아미노글리코사이드 계열 항생제의 회피가 필요하다는 점을 진료당시 보호자에게 설명하고 정기적인 청력 추적을 진행하였다. 이들에 대해서는 의무기록을 통해 추적 기간 중 아미노글리코사이드 투여 여부를 확인하였고, 가장 최근 추적 시점에 보호자 면담을 통해 해당 약제에 대한 인지 정도와 실제 회피 여부를 확인하였다. 또한 연령이 적절해진 시점에 PTA를 시행하여 전 주파수 기도역치를 확인하였다.

통계 분석

수집된 임상 데이터는 Python 3.11(Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA) 환경에서 pandas, NumPy, openpyxl 패키지를 이용하여 정리하고 요약하였다. 범주형 변수는 빈도수와 백분율(%)로 표기하였고, 연속형 변수는 분포 특성을 고려하여 중앙값과 범위(range)로 제시하였다. 대상자가 32명으로 적고 영구 난청이 확인된 사례가 없어

비교 대상이 되는 군이 형성되지 않으므로, 추론통계는 시행하지 않고 기술통계를 통한 요약을 목적으로 하였다.

결과

대상의 특성과 유전 선별검사

대상 32명 중 남자는 18명(56.3%), 여자는 14명(43.8%)이었고 내원 시 연령의 중앙값은 2.0개월(범위 0.7–29.1개월)이었으며, 최종 기록 검토 시점의 연령 중앙값은 52개월(범위 14–95개월)이었다. 청각검사 시행 연령의 중앙값은 초기 OAE 1.9개월(범위 0.0–29.1), 고막운동성계측 2.7개월(0.0–29.1), ABR 4.1개월(1.9–18.4), 추적 OAE 47.9개월(3.6–94.1), PTA 80.3개월(54.5–94.1)이었으며, 마지막 청각검사 시 연령의 중앙값은 5.8개월(0.0–94.1), 첫 검사부터 마지막 검사까지의 청각학적 추적기간 중앙값은 2.0개월(0.0–90.3)이었다. 유전 선별검사는 대상 환자의 건조혈반(dried blood spot, DBS), 말초 정맥혈(peripheral venous blood) 또는 제대혈에서 추출한 genomic DNA를 바탕으로 4개 검사기관에서 시행되었다. NHS는 32명 모두 양측 통과였다(Fig. 1, Table 1).

변이 스펙트럼

관여 유전자는 *GJB2* 19명(59.4%), *SLC26A4* 10명(31.3%),

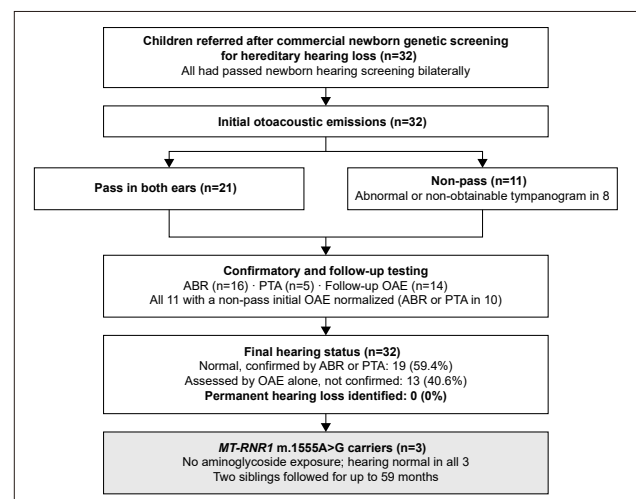


Fig. 1. Flow of participant selection, audiological evaluation, and final hearing status in 32 children referred for variants detected on newborn genetic screening for hereditary hearing loss. Hearing was regarded as confirmed only when ABR or PTA was performed; children assessed by OAE alone are shown separately. The shaded box summarizes the 3 children carrying *MT-RNR1* m.1555A>G. ABR: auditory brainstem response, OAE: otoacoustic emissions, PTA: pure-tone audiometry.

Table 1. Baseline characteristics and genetic screening results

Characteristic	Value (n=32)
Sex (male / female)	18 (56.3) / 14 (43.8)
Age at referral, months, median (range)	2.0 (0.7–29.1)
Age at last hearing test, months, median (range)	5.8 (0.0–94.1)
Duration of audiological follow-up, months, median (range)	2.0 (0.0–90.3)
Newborn hearing screening, bilateral pass	32 (100)
Involved gene	
<i>GJB2</i>	19 (59.4)
<i>SLC26A4</i>	10 (31.3)
<i>MT-RNR1</i>	3 (9.4)
<i>CDH23</i>	1 (3.1)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. One child carried variants in both *SLC26A4* and *MT-RNR1* and is counted under both genes.

MT-RNR1 3명(9.4%), *CDH23* 1명(3.1%)이었고, 이 중 1명은 *SLC26A4*와 *MT-RNR1* 변이를 함께 보유하였다. 가장 흔한 변이는 *GJB2* c.109G>A(p.Val37Ile)로 총 10명(31.3%)에서 확인되었으며, 이는 단독 보유 9명과 다른 *GJB2* 변이를 함께 보유한 1명을 합한 수이다. 이어서 *SLC26A4* c.2168A>G(p.His723Arg) 5명, *MT-RNR1* m.1555A>G 3명, *GJB2* c.235delC 3명, *SLC26A4* c.1229C>T(p.Thr410Met) 2명 순이었다. 접합성이 기재된 27명은 모두 이형접합(heterozygote)이었고 나머지 5명은 보고서에 접합성이 기재되지 않았다. 두 개의 병적 대립유전자가 확인된 소아

는 없었으나, 사용된 검사법이 대립유전자의 위상을 규명하지 못하므로 *GJB2* c.109G>A와 c.408C>A, c.134G>A를 함께 보유한 1명에서는 복합이형접합 여부를 확정할 수 없었다. 또한 6명은 의뢰 기록에 유전자명과 접합성만 기재되고 변이 정보가 포함되지 않았다(Table 2).

국소 소견과 선별 청각검사

이경검사에서 27명은 양측 고막이 정상이었고, 4명에서 중이 삼출을 시사하는 소견(air-fluid level 또는 amber색 고막)이 관찰되었으며, 1명은 좌측 고막 확인이 어려웠다. 초기 OAE는 21명(65.6%)에서 통과, 11명(34.4%)에서 비통과였다(refer 4명, fail 3명, partial 4명). Tympanometry는 20명에서 시행되어 11명이 정상(A형), 4명이 이상(B형 또는 As형)이었고 5명은 측정에 실패하였으며, 12명은 시행되지 않았다. OAE 비통과 11명 중 8명은 고막운동도검사(tympanometry)상 중이 병변(B/C형 등)이 확인되거나 검사가 원활하지 않았던 경우로, 중이 내 삼출액이나 전음계 이상에 의한 일시적 OAE 반응 소실(위양성) 가능성이 높았다. 이후 추적 OAE를 시행한 14명 중 13명이 통과하여 이를 뒷받침하였다(Table 3).

확진 청각검사와 최종 결과

ABR은 16명(50.0%)에서 시행되어 전원 양측 20 dB nHL로 정상이었다. PTA는 5명에서 시행되어 전원 정상이었으며, 6분법 평균은 우측 6.7–14.2 dB HL, 좌측 5.8–12.5 dB HL

Table 2. Genes and variants identified on newborn genetic screening for hereditary hearing loss

Gene	Variant (cDNA, protein)	No. of children
<i>GJB2</i>	c.109G>A (p.Val37Ile)	9
<i>GJB2</i>	c.109G>A with c.408C>A and c.134G>A	1
<i>GJB2</i>	c.235delC (p.Leu79Cysfs*3)	3
<i>GJB2</i>	c.408C>A with c.134G>A	1
<i>GJB2</i>	c.427C>T (p.Arg143Trp)	1
<i>GJB2</i>	c.608T>C (p.Ile203Thr)	1
<i>GJB2</i>	Not specified	3
<i>SLC26A4</i>	c.2168A>G (p.His723Arg)	4
<i>SLC26A4</i>	c.1229C>T (p.Thr410Met)	2
<i>SLC26A4</i>	Not specified	3
<i>SLC26A4</i> and <i>MT-RNR1</i>	c.2168A>G with m.1555A>G	1
<i>MT-RNR1</i>	m.1555A>G	2
<i>CDH23</i>	c.719C>T (p.Pro240Leu)	1

The sum of children is 32; one child carried variants in two genes. Zygosity was documented as heterozygous in 27 and not stated in 5; in 6 the referral record listed the gene without the variant. The assays do not determine allelic phase, so biallelic status could not be confirmed or excluded.

Table 3. Audiological findings

Test	Age at test, months, median (range)	Result	No. (%)
Otoscopy (n=32)	2.0 (0.7–29.1)	Both tympanic membranes intact	27 (84.4)
		Middle-ear effusion suspected	4 (12.5)
		Not fully visualized	1 (3.1)
Initial OAE (n=32)	1.9 (0.0–29.1)	Pass in both ears	21 (65.6)
		Non-pass	11 (34.4)
Tympanometry (n=20)	2.7 (0.0–29.1)	Normal (type A)	11 (55.0)
		Abnormal (type B or As)	4 (20.0)
		Not obtainable	5 (25.0)
Follow-up OAE (n=14)	47.9 (3.6–94.1)	Pass	13 (92.9)
		Non-pass	1 (7.1)
ABR (n=16)	4.1 (1.9–18.4)	Normal (≤ 20 dB nHL in both ears)	16 (100)
PTA (n=5)	80.3 (54.5–94.1)	Normal	5 (100)
Final hearing status (n=32)	-	Normal, confirmed by PTA	5 (15.6)
		Normal, confirmed by ABR	14 (43.8)
		Bilateral OAE pass only, not confirmed by ABR or PTA	12 (37.5)
		OAE only, unilateral non-pass on the most recent test	1 (3.1)
		Permanent hearing loss identified	0 (0)

Percentages are calculated within each test. All 11 children with a non-pass initial OAE subsequently normalized, confirmed by ABR or PTA in 10 and by follow-up OAE in 1.

Hearing was regarded as confirmed only when ABR or PTA was performed; a bilateral OAE pass does not exclude slight or mild hearing loss or auditory neuropathy.

OAE: otoacoustic emissions, ABR: auditory brainstem response, PTA: pure-tone audiometry.

이었고 전 주파수 최고역치도 양측 모두 15 dB HL 이하였다 (Table 4). 위계를 적용한 최종 결과는 PTA로 정상이 확인된 소아 5명(15.6%), ABR로 확인된 소아 14명(43.8%)으로, 확진검사로 정상 청력이 확인된 소아는 19명(59.4%)이었다. 나머지 13명(40.6%)은 v만으로 평가되어 청력이 확진되지 않았으며, 이 중 12명은 최종 검사에서 양측 통과였고 1명은 초

기 OAE가 양측 통과였으나 이후 시행한 OAE에서 편측 비통과를 보이고 확진검사가 시행되지 않았다. 확진검사가 시행된 19명에서 영구 난청이 확인된 경우는 없었다(0/19). 초기 OAE 비통과 11명 중 10명은 ABR 또는 PTA에서 정상이 확인되었고, 나머지 1명은 추적 OAE 통과로 확인되었다.

Table 4. Frequency-specific air-conduction thresholds in 5 children who underwent pure-tone audiometry

Case	Gene	Age (yr)	Ear	125	250	500	1k	2k	3k	4k	8k	6FA
1	GJB2	7.8	R	15	10	15	10	10	10	5	5	10.0
			L	10	10	5	10	5	5	5	5	6.7
2	SLC26A4	6.7	R	15	10	15	15	15	10	10	5	14.2
			L	5	5	5	10	10	10	10	5	9.2
3	MT-RNR1	7.4	R	10	10	5	10	5	5	5	15	6.7
			L	10	5	5	5	5	0	10	0	5.8
4	MT-RNR1	5.0	R	10	10	10	10	5	10	10	10	8.3
			L	10	10	10	5	5	10	5	5	5.8
5	SLC26A4	4.5	R	10	10	10	15	10	10	5	15	10.8
			L	10	10	10	10	15	10	15	10	12.5

Values are presented in dB HL; column headings indicate stimulus frequency in Hz (k=1,000 Hz).

Age: age at pure-tone audiometry, R: right ear, L: left ear, 6FA: six-frequency average (500+2×1,000+2×2,000+4,000 Hz)/6.

MT-RNR1 변이 보유 소아의 경과

MT-RNR1 m.1555A>G 변이는 3명에서 확인되었고, 이 중 1명은 *SLC26A4* c.2168A>G 변이를 함께 보유하였다. 세 명 모두 NHS를 통과하였고 초진 시 청력은 정상이었으며, 변이 단독으로 확인된 2명은 모계유전 양식에 부합하는 형제였다. 이들은 최장 59개월까지 추적되었고, 검사 협조가 가능해진 시점에 시행한 PTA에서 양측 모두 정상이었다(6분법 평균 5.8-8.3 dB HL). 아미노글리코사이드 이독성이 가장 먼저 나타나는 고주파 영역에서도 역치가 정상 범위였다(4 kHz 5-10 dB HL, 8 kHz 0-15 dB HL; Table 4). *SLC26A4* 변이를 함께 보유한 1명은 ABR에서 양측 20 dB nHL로 정상이었다. 세 명 모두 추적 기간 중 아미노글리코사이드 계열 항생제를 투여받은 기록이 없었고, 가장 최근 추적 시점의 보호자 면담에서 유전검사 결과를 명확히 인지한 상태로 진료 시마다 해당 약제를 피해 왔다는 답변을 확인하였다(Fig. 1).

고찰

본 연구에서 유전성 난청 유전자 선별검사의 변이를 이유로 내원한 소아 32명은 전원 NHS를 통과하였고, 확진 청력 검사에서 영구 난청이 확인된 경우는 없었다. 연구대상의 대부분은 단일 이형접합 보인자였으며 가장 흔한 변이는 *GJB2* c.109G>A(p.Val37Ile)였다. 이는 검출된 변이의 생물학적 특성에 부합하는 소견으로, *GJB2* c.109G>A는 ClinGen Hearing Loss Expert Panel이 경도·불완전 침투 변이로 분류한 대립유전자이며 단일 이형접합에서는 통상 정상 청력을 보인다.¹⁰⁾ 두 개의 대립유전자를 가진 경우에도 난청의 정도는 대개 경도에서 중등도에 머물며, 청력 예후는 유전형에 따라 예측 가능한 범위를 보인다.^{11,17)} 대규모 신생아 선별 연구에서도 이 변이를 가진 신생아의 상당수가 청각선별을 통과하였고, 두 대립유전자를 모두 가진 소아의 난청 유병률은 약 49%로 보고되었다.⁶⁻⁸⁾

본 연구에서 사용된 검사법의 특성 또한 이러한 결과에 관여하였을 것으로 판단된다. 대상이 받은 패널은 모두 real-time PCR 기반으로 사전에 정해진 소수의 변이만을 검출하므로, 단일 변이가 이형접합으로 보고되더라도 두 번째 대립유전자의 존재 여부는 확인되지 않는다. 이러한 방식은 판정이 불확실한 보인자 결과가 산출될 가능성이 높는데, 한 대규모 연구에서는 이로 인해 청각선별을 통과한 신생아의 약 4%가 추가 정밀청력검사를 받았으며 보호자 불안과 의료비용이 함께 증가하였다고 보고하였다.⁷⁾ 반면 유전자 전체를 분석하

는 gene-based 또는 차세대염기서열분석(next-generation sequencing) 방식은 불확실한 결과를 줄이면서 실제 난청 위험군을 보다 정확히 선별할 수 있다.^{7,8)} 그러나 이러한 한계가 유전 선별검사의 임상적 가치를 부정하는 근거가 되지는 않는다. 청각선별과 유전선별을 병행한 연구들은 유전선별이 청각선별을 통과한 지연발현 및 경도 난청과 약물유발성 난청 위험군을 추가로 찾아낸다는 점을 일관되게 보여주었다.⁶⁻⁸⁾ 본 연구에서도 검사 결과의 임상적 가치는 관여 유전자에 따라 뚜렷한 차이를 보였다.

상염색체 열성 유전자의 단일 이형접합은 그 자체로 청력에 영향을 주지 않아 결과를 확인한 뒤에도 환자의 관리가 달라지지 않는 반면, *MT-RNR1* m.1555A>G의 임상적 의미는 이와 다르다. *MT-RNR1* m.1555A>G는 미토콘드리아 12S rRNA의 A 부위를 세균 리보솜과 유사한 구조로 변화시켜 아미노글리코사이드의 결합을 용이하게 한다. 그 결과 소량의 노출만으로도 양측 고도-심도 난청이 발생할 수 있으나, 반대로 해당 약제를 피하면 난청을 예방할 수 있다. 검사 결과를 인지하는 것 자체가 환자의 투약 관리를 변화시키는 실질적인 예방 정보가 된다.¹²⁾ 신생아중환자실에서 신속 유전형 검사를 도입하여 아미노글리코사이드 이독성을 실제로 회피한 사례도 보고되었다.¹⁸⁾ 대규모 선별 연구에 따르면 이 변이를 지닌 신생아의 99%(409명 중 대다수)가 정상 청력을 보였는데, 이는 약물 미노출에 기인한 것으로 보고되었다. 아울러 해당 연구진은 대상 환자 및 보호자에게 항생제 경고 카드를 배부하고 투약 주의를 당부하는 등 실질적인 임상 중재와 조기 예방 전략의 필요성을 제시하였다.⁶⁾ 다만 이들 연구는 대부분 선별 시점의 단면적 청력 결과를 보고하였을 뿐, 결과를 통보받은 가족이 실제로 약물을 회피하며 청력을 유지하는지를 장기간 확인한 자료는 드물다.

본 연구에서 확인한 *MT-RNR1* 변이 보유 소아 3명의 추적 경과를 이러한 공백을 일부 보완한다. 세 명 모두 NHS를 통과하여 청각선별만으로는 위험군으로 분류되지 않았을 대상자였다. 변이 단독 보유 2명은 최장 59개월까지 추적되었으며, 검사 협조가 가능해진 시점에 시행한 PTA에서 이독성 난청이 가장 먼저 나타나는 4 kHz와 8 kHz를 포함한 전 주파수에서 정상 역치를 유지하였다(Table 4). 추적 기간 중 아미노글리코사이드 투여 기록은 없었고, 가장 최근 추적 시점의 보호자 면담에서도 결과를 정확히 인지한 상태로 진료 시마다 해당 약제를 피해 왔음을 확인하였다. 선별검사 결과에 대한 상담이 보호자의 실제 약물 회피로 이어졌고, 청력은 정상으로 유지되었다. 유전 선별검사에서 발견되는 변이의 상당수가 단

순 보인자라는 점을 고려할 때, 본 검사의 핵심적인 임상적 의미는 *MT-RNR1*과 같이 중재 가능한 위험 변이를 식별하는 데 있다. 변이를 단독 보유한 2명이 한 가족의 형제였다는 점에도 주목할 필요가 있다. 미토콘드리아 변이는 모계로 전달되므로 한 명에서 확인된 결과는 형제와 어머니를 포함한 모계 친족의 위험을 함께 시사한다. m.1555A>G 보유자 한 명당 청력이 정상인 모계 친족이 평균 약 10명 존재한다는 보고를 고려한다면,⁶⁾ 변이가 확인된 소아에 대한 안내를 모계 친족까지 확장할 때 예방 효과가 커진다. 국내에서도 아미노글리코사이드는 소아 중증 감염과 결핵 치료에 여전히 사용되므로, 변이가 확인된 소아에 대해서는 진료기록에 약물 금기를 명시하고 보호자에게 휴대 가능한 안내 카드를 제공하는 등의 체계적인 전달 방안이 요구된다.

초기 OAE 비통과 소견을 해석하는 데에는 tympanometry가 유용하였다. 비통과 11명 중 8명에서 중이 이상이 확인되거나 측정이 완료되지 않았으며, 이들은 모두 추적 OAE 통과 소견 또는 ABR 혹은 PTA 정상결과로 확인되었다. 이 연령대에 흔한 삼출성 중이염이 OAE 결과에 영향을 준 것으로 판단되며, OAE 단독으로 판정할 경우 일과성 전음성 변화를 감각 신경성 난청으로 오인할 위험이 있다. 따라서 tympanometry와 확진 검사를 병행하는 것이 불필요한 우려를 줄이는 데 도움이 될 수 있다.

OAE는 외유모세포 기능을 반영하는 객관적 검사이지만 청력역치 자체를 제공하지 못하며, DPOAE는 청력역치가 15 dB HL을 넘지 않으면 항상 출현하고 50 dB HL을 넘으면 발현하지 않는다.¹³⁾ 따라서 양측 통과는 해당 시점에 중등도 이상의 난청이 없음을 시사할 뿐, 경도 난청이나 청각신경병증을 배제하지는 못한다. 본 코호트에서 확진검사 없이 OAE만으로 평가된 13명(40.6%)의 청력 상태는 이러한 한계 안에서 해석되어야 한다.

검사 결과를 보호자에게 전달하는 과정에서는 유전 상담이 뒷받침되어야 한다. 사전·사후 상담 없이 이루어지는 소비자 직접 유전검사가 결과의 오해와 불필요한 추가검사, 보호자 불안으로 이어질 수 있다는 우려는 오래전부터 제기되어 왔다.¹⁹⁾ 신생아 유전자 선별검사에 관한 체계적 문헌고찰에서도 보인자라는 개념이 보호자에게 이해하기 어렵고 위양성과 불확실성에 따른 불안이 주된 장벽으로 지적되었으나, 이러한 불안은 대체로 일시적이어서 적절한 상담이 제공되면 완화되는 것으로 보고되었다.²⁰⁾ 한편, 유전자 변이가 확인되었으나 정상 청력을 보이는 소아 중, 상염색체 열성 유전자의 단순 보인자(carrier)는 발병 위험이 없어 안심시킬 수 있는 반면, 지

연성 난청(late-onset) 가능성이 있는 우성 변이나 약물 노출 전 미토콘드리아 변이 보유자는 향후 발병 위험에 대비한 추적 관찰 대상인 이른바 ‘잠재적 환자(patients-in-waiting)’로 분류할 수 있다.⁸⁾ 검사 결과를 이유로 내원한 보호자에게 현재 청력이 정상이고 대부분 보인자임을 설명하며 추적 계획을 안내하는 과정은 검사가 유발한 불안을 완화하는 데 기여한다.

본 코호트에서 확인된 변이들의 임상적 의미는 기존 문헌과 대체로 부합한다. *GJB2* c.109G>A는 학령기 소아 6,581명을 대상으로 한 인구집단 연구에서 아시아계 소아 경도 감각신경성 난청의 흔한 원인으로 보고되었으나, 이는 동형접합인 경우였고 보인자 빈도는 16%로 추정되었다.¹⁶⁾ *SLC26A4*의 경우 양대립유전자 변이를 가진 소아에서도 청각선별을 통과한 경우 양측 난청 확인 시점이 평균 31.5개월로 비통과군보다 유의하게 늦었다.⁵⁾ *CDH23* p.Pro240Leu는 한국인에서 창시자 효과를 보이는 변이로, 언어습득 전 고도-심도 난청 소아 128명 중 3.1%가 *CDH23* 변이를 보유하고 이들은 모두 동형접합 또는 복합이형접합이었다.²¹⁾ *MT-RNR1* m.1555A>G는 아미노글리코사이드 노출이 없으면 대부분 정상 청력을 유지한다.⁶⁾ 네 유전자 모두 두 개의 병적 대립유전자를 보유할 때 표현형이 발현된다는 공통점이 있으며, 본 코호트의 대부분이 단일 이형접합 보인자였다는 점은 청력이 정상이었던 소견과 부합한다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 대상 선정의 범위가 한정되고 표본 크기가 작다. 선별검사를 받은 전체 신생아가 아니라 변이가 보고되어 의뢰된 소아 32명만을 단일기관에서 후향적으로 분석하였으므로, 결과를 일반화하기 어렵고 이비인후과에 의뢰된 소아에 국한하여 해석하여야 한다. 특히 *MT-RNR1* 변이 보유자는 3명에 불과하여 이들에게 관찰된 소견을 일반화하는 데에는 신중을 요한다. 둘째, 청각학적 확인의 시점과 방법이 제한된다. 청각검사가 대체로 단면적으로 이루어져 지연발현이나 진행성 난청을 배제할 수 없다. 마지막 청각검사 시 연령의 중앙값이 5.8개월, 청각학적 추적기간의 중앙값이 2.0개월에 불과하였고, 최종 청력 상태가 OAE만으로 평가된 소아가 13명(40.6%)이었으며, PTA를 시행한 5명에서도 기도역치만 측정되어 골도 역치를 통한 난청 유형의 감별이 이루어지지 않았고 측두골 영상도 시행되지 않았다. 일부 유전성 난청은 사춘기 이후에 발현하므로 현재의 추적기간으로는 이를 확인할 수 없다. 타 연구에서 *GJB2* 변이를 두 개 보유한 소아는 모두 청각선별을 통과한 뒤 12-60개월에,³⁾ *SLC26A4*에서는 선별을 통과한 소아의 난청이 평균 31.5개월

에 확인된 만큼,⁵⁾ 두 번째 대립유전자가 확인되지 않은 소아를 포함해 본 코호트에서도 추적 중 난청이 발현하거나 진행할 수 있다. 셋째, 유전형과 약물 노출 정보의 확인 수단이 제한된다. 아미노글리코사이드 회피 여부는 본원 의무기록과 보호자의 자가 보고에 근거하므로 타 기관 투약을 완전히 배제하기 어렵다. 또한 검사기관에 따라 패널의 유전자 구성과 변이 수가 달라 모든 대상에서 동일한 범위가 검사되지 않았으며, 특히 *MT-RNR1*이 포함되지 않은 패널로 검사받은 소아에서는 해당 변이의 보유 여부를 확인할 수 없었다. 사용된 패널은 두 번째 대립유전자와 유전자 전체를 평가하지 않고 대립유전자의 위상도 규명하지 못하여 일부 소아에서 유전학적 진단에 한계가 있으며 증후군성 난청이 비증후군성으로 오인될 가능성이 있다.²²⁾

향후에는 변이 유형에 따라 추적 강도를 달리하는 계층화된 접근이 필요하다. 특히 예방적 중재가 가능한 *MT-RNR1* 보유자와 단일 이형접합 보인자를 구분하여, 전자에는 장기 추적과 약물 금기 전달을, 후자에는 최소한의 확인검사와 상담을 배정하는 전략의 타당성을 검증할 필요가 있다. 아울러 상업 검사에서 보고되는 변이의 범위를 임상적 실행성이 있는 항목으로 조정하는 문제와, 의뢰 1건당 비용 대비 실제 발견되는 난청 및 회피되는 이독성 사례를 함께 분석하는 연구가 이루어진다면, 유전성 난청 유전자 선별검사의 임상적 중요성을 보다 명확히 규정할 수 있을 것이다.

결론

신생아기에 시행한 유전성 난청 유전자 선별검사에서 변이가 확인되어 내원한 소아는 전원 NHS를 통과하였고 대부분 단일 이형접합 보인자였으며, 확진 청력검사가 시행된 19명에서 영구 난청이 확인된 경우는 없었다. 초기 OAE 비통과 소견은 대부분 중이 상태와 관련된 일과성 변화였다. 다만 40.6%는 OAE 만으로 평가되어 청력이 확진되지 않았으므로 이 결과의 해석에는 제한이 따른다. 다만 *MT-RNR1* m.1555A>G 변이가 확인된 소아는 청각선별만으로는 위험군으로 분류되지 않았을 대상으로, 최장 약 5년(59개월)의 추적에서 아미노글리코사이드를 회피하며 고주파를 포함한 전 주파수에서 정상 청력을 유지하였다. 이는 유전성 난청 유전자 선별검사의 임상적 의의가 *MT-RNR1*과 같이 예방적 중재가 가능한 변이를 식별하여 약물 회피 상담과 추적관찰에 활용하는 데 있음을 시사하며, 해당 소아에 대해서는 약물 금기의 명확한 전달과 장기적인 청력 추적이 필요하다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

Not applicable.

Conflicts of Interest

Il-Woo Lee is an editorial board member of this journal. However, the author was not involved in the reviewer selection, editorial evaluation, or decision-making process for this article. Otherwise, no potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

ORCID

Seok-Hyun Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9990-7793>

Jae-Min Lee, <https://orcid.org/0000-0002-5002-2107>

Un-Kyoung Ryu, <https://orcid.org/0009-0003-9781-8772>

Il-Woo Lee, <https://orcid.org/0000-0001-9561-6585>

Author Contribution

Conceptualization: Kim SH.

Data curation: Kim SH, Ryu UK.

Formal analysis: Lee JM.

Methodology: Kim SH, Ryu UK.

Validation: Lee JM.

Investigation: Kim SH, Ryu UK.

Writing - original draft: Kim SH.

Writing - review & editing: Kim SH, Lee JM, Ryu UK, Lee IW.

Ethics Approval

This study was approved by the Institutional Review Board of Pusan National University Yangsan Hospital (PNUYH IRB No. 11-2026-108).

References

1. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening: a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354(20):2151-64.
2. Lieu JEC, Kenna M, Anne S, Davidson L. Hearing loss in children: a review. *JAMA* 2020;324(21):2195-205.

3. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv* 2019;4(2):1-44.
4. Norris VW, Arnos KS, Hanks WD, Xia X, Nance WE, Pandya A. Does universal newborn hearing screening identify all children with GJB2 (Connexin 26) deafness? Penetrance of GJB2 deafness. *Ear Hear* 2006;27(6):732-41.
5. Kim BG, Shin JW, Park HJ, Kim JM, Kim UK, Choi JY. Limitations of hearing screening in newborns with PDS mutations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(5):833-7.
6. Dai P, Huang LH, Wang GJ, Gao X, Qu CY, Chen XW, et al. Concurrent hearing and genetic screening of 180,469 neonates with follow-up in Beijing, China. *Am J Hum Genet* 2019;105(4):803-12.
7. Sun Y, Zhao J, Meng L, Jiang T, Xiang J, Wang X, et al. Concurrent physiologic and gene-based genetic newborn hearing screening in a general population. *Hum Genomics* 2026;20:54.
8. Lin PH, Chiang YT, Tsai CY, Chu CH, Hung CC, Su YN, et al. Screening for hearing impairment in newborns using targeted genomic sequencing: a large pilot cohort study. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2025;18(2):152-61.
9. Han KH, Kim AR, Kim MY, Ahn S, Oh SH, Song JH, et al. Establishment of a flexible real-time polymerase chain reaction-based platform for detecting prevalent deafness mutations associated with variable degree of sensorineural hearing loss in Koreans. *PLOS One* 2016;11(9):e0161756.
10. Shen J, Oza AM, del Castillo I, Duzkale H, Matsunaga T, Pandya A, et al. Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in *GJB2* by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel. *Genet Med* 2019;21(11):2442-52.
11. Chan DK, Chang KW. *GJB2*-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope* 2014;124(2):E34-53.
12. McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for the use of aminoglycosides based on *MT-RNR1* genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111(2):366-72.
13. Korean Otological Society. *Otology*. Seoul: Sejong Medicin; 2022. p.109.
14. Hong SH. Otoacoustic emissions. *J Clin Otolaryngol* 2008;19(1):25-35.
15. Oh SH. Universal newborn hearing screening. *J Clin Otolaryngol* 2008;19(1):133-42.
16. Wake M, Tobin S, Cone-Wesson B, Dahl HH, Gillam L, McCormick L, et al. Slight/mild sensorineural hearing loss in children. *Pediatrics* 2006;118(5):1842-51.
17. Chen PY, Lin YH, Liu TC, Lin YH, Tseng LH, Yang TH, et al. Prediction model for audiological outcomes in patients with *GJB2* mutations. *Ear Hear* 2020;41(1):143-9.
18. McDermott JH, Mahaveer A, James RA, Booth N, Turner M, Harvey KE, et al. Rapid point-of-care genotyping to avoid aminoglycoside-induced ototoxicity in neonatal intensive care. *JAMA Pediatr* 2022;176(5):486-92.
19. Arnos KS. Ethical and social implications of genetic testing for communication disorders. *J Commun Disord* 2008;41(5):444-57.
20. Martin S, Kyosovska-Peshtenska G, Audi J, Zarakowska K, Grauman Å, Veldwijk J, et al. Preferences, attitudes and views regarding genetic newborn screening (gNBS) for rare diseases: a systematic review of the literature and synthesis from 2009 to 2022. *Orphanet J Rare Dis* 2026;21:27.
21. Kim SY, Kim AR, Kim NKD, Kim MY, Jeon EH, Kim BJ, et al. Strong founder effect of p.P240L in *CDH23* in Koreans and its significant contribution to severe-to-profound nonsyndromic hearing loss in a Korean pediatric population. *J Transl Med* 2015;13:263.
22. Gooch C, Rudy N, Smith RJH, Robin NH. Genetic testing hearing loss: the challenge of non syndromic mimics. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021;150:110872.